

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-505775

(43)公表日 平成8年(1996)6月25日

(51)Int.Cl.⁶
A 23 K 1/16 301 F 8502-2B
1/18 D 8502-2B
A 61 K 31/20 AER 9455-4C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全17頁)

(21)出願番号 特願平6-516993
(86) (22)出願日 平成5年(1993)11月16日
(85)翻訳文提出日 平成7年(1995)7月21日
(86)国際出願番号 PCT/US93/11093
(87)国際公開番号 WO94/16690
(87)国際公開日 平成6年(1994)8月4日
(31)優先権主張番号 08/007, 413
(32)優先日 1993年1月22日
(33)優先権主張国 米国(US)
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), JP

(71)出願人 ウイスコンシン アラムナイ リサーチ
フオンデーション
アメリカ合衆国 53707-7365 ウイスコ
ンシン マデイソン ピー. オー. ボツ
クス 7365
(72)発明者 クツク, マーク イー.
アメリカ合衆国 53705 ウイスコンシン
マデイソン サウス シグー ロード
313
(72)発明者 バリザ, マイケル ダブリュー
アメリカ合衆国 53711 ウイスコンシン
マデイソン ビルグロム ロード 6913
(74)代理人 弁理士 川崎 隆夫 (外1名)

(54)【発明の名称】 動物の飼料変換効率を増加させる方法

(57)【要約】

安全かつ有効な量の共役リノール酸を動物に投与することを含んでなる動物の重量増加と飼料の効率とを高める方法。

【特許請求の範囲】

1. 重量増加を高め、飼料の効率を高める量の共役リノール酸を動物に投与することを含んでなる動物の重量増加と飼料の効率とを高める方法。
2. 動物が鳥である請求項1の方法。
3. 動物が哺乳動物である請求項1の方法。
4. リノール酸をその場でCLAに変換し得る動物での飼料の変換効率を高める方法であって、該動物に安全かつ有効な量のリノール酸を投与して該動物での体重への飼料の変換効率を増すことを含んでなる方法。
5. 動物の飼料を改良する方法であって、重量増加を高め、かつ該動物の飼料の変換効率を増すのに効果的な所定量のCLAを該飼料に加えることを含んでなる方法。
6. CLAの添加量が、飼料の重量の約0.1%—約2.0%である請求項5の飼料。

【発明の詳細な説明】

動物の飼料変換効率を増加させる方法

本発明は、動物の栄養全般に関する。さらに詳細には、本発明は、動物中での体重への飼料の変換効率を増加させる方法に関する。

体重への飼料の変換効率は、動物のさまざまな種の間で非常に異なる。飼料は、食物生産動物の生産における比較的に高い費用因子である（生産の費用の50-70%）ので、食物生産物へ飼料を変換する動物の能力の向上は、食物生産者の採算性を直接向上させ得る。例えば、同じ飼料の量に対して体重の1%増をもたらすブロイラーの飼料変換効率の増加は、それだけで米国ブロイラー産業で8500万ドルを越える節約となり得る。さらに、減少した死亡率と、ブロイラーを市場に出す前に必要とされる日数の減少とから、何百万ドルもの節約となろう。

健康な食肉動物の能力を向上させて、飼料を体重またはほかの可食生産物へ、より効率的に変換する方法が必要とされている。

医学的な理由またはほかの理由から限られた量の食物しか消費できない人を含めた、動物の体重を増加させるための安全で効果的な方法が必要とされている。

本発明の目的は、動物の重量増加を高め飼料の効率を高める方法を開示することである。

我々は、9, 11-オクタデカジエン酸、10, 12-オクタデカジエン酸およびこれらの混合物から選択された共役リノール酸

(CLA) の重量増加を高め飼料の効率を高める量を動物に投与することを含んでなる、動物の重量増加を高め飼料の効率を高める方法を見い出した。

上記の目的および他の利点が、本発明の実施により達成され得ることが当業者に明白であろう。

本発明の方法の好ましい実施態様では、飼料の変換効率を高め体重を増すことが望まれる動物の飼料に、9, 11-オクタデカジエン酸、10, 12-オクタデカジエン酸およびこれらの混合物から選択された共役リノール酸の安全で効果的な量を加える。動物の飼料に加えられるべき共役リノール酸の量は、動物の種

と大きさにより変化する。しかしながら、共役リノール酸は、自然食品の成分であり比較的毒性がないので、投与しうる量は、有効性において十分である限り決定的なことではない。

本発明の実施について以下の例によりさらに説明する：

例 1

1 週令のひな鳥のグループに、標準対照食餌、または0. 5% CLAを補足しもしくは0. 5%リノール酸を補足した食餌を与えた。飼料の消費と重量の増加を良く監視した。1週間後、飼料の変換率（重量増加で1グラム増加を生じるのに必要とされる飼料のグラム数）は、次のようにあった：対照食餌を与えられたグループ、1. 55グラムの飼料；0. 5% CLAを含む食餌を与えられたグループ、1. 42グラムの飼料；0. 5%リノール酸を含む食餌を与えられたグループ、1. 56グラムの飼料。2週間後、飼料の変換率は、次のようにあった：対照グループ、1. 57グラムの飼料；0. 5% CLAを与えられたグループ、1. 46グラムの飼料

；0. 5%リノール酸を与えられたグループ、1. 53グラムの飼料。CLAを食餌に加えた場合、同じ重量増加を得るのに必要な飼料は少なかったことが明らかである。したがって、明らかに、CLAは、動物の飼料変換効率を向上させた。

例 2

10羽のひな鳥を入れた4つの囲いのひな鳥に、0. 5%ラードを入れた標準家禽食料（対照）または毎日混合した0. 5% CLAを入れた標準家禽食料を与えた（1処理につき2つの囲い）。ひな鳥が3週令となったとき、それらを秤量し、次に、エンドトキシン（内毒素）を注入した。表1に見られるように、補足してない食餌を与えられたひな鳥は、次の24時間での体重増加がなかったのに対し、CALを与えられたひな鳥は、10グラムまでの増加があった（p < .07）。

表 1

処理	初めの重量 の平均	エンドトキシン 24時間後の 平均重量	初めの 24時間 の平均	増加なし または減少%
	311 ± 12	311 ± 12	0 ± 3	
対照	311 ± 12	311 ± 12	0 ± 3	53
0.5% CLA	305 ± 9	315 ± 9	10 ± 4	27

例 3

もう 1 つのグループのひな鳥に、毎日飼料と混合した 0. 5% CLA を含む食餌を与えた。 3 週令の時、ひな鳥に、免疫を刺激するために 750 μ g の E. C o l i O 55 : B 5 エンドトキシンを腹腔内接種するかまたは対照としてりん酸塩緩衝塩類溶液 (P B

S) を腹腔内接種した。 P B S を注入した対照ひな鳥は、続く 24 時間の期間で 9 g の増加があり、 CLA を与えられ P B S を注入されたひな鳥は、 13. 5 g の増加があった。 対照食餌を与えられたひな鳥が、エンドトキシンを注入されると、それらは、続く 24 時間の期間で 1. 3 g の体重の損失があった。 しかしながら、 CLA を与えられたひな鳥は、エンドトキシンの注入後でも、平均で 6. 6 g の増加が継続した。

これらの例の結果は、ひな鳥が CLA を含む飼料を摂取する場合、エンドトキシンの注入 24 時間以内で、低い割合のひな鳥が重量を失うことを証明している。 事実、表 2 および 3 の結果は、より少数の鳥が重量を失うばかりではなく、 CLA を与えられた鳥は対照の鳥よりも実際かなり重量を増していることを示している。 さらに、ほかの研究では、刺激に続く CLA を与えられたラットの体重損失が、 CLA を与えられなかったラットの体重損失のわずか 50 % であることがわかった。

表2

エンドトキシン注入に続く24時間での体重増加に関するひな鳥¹
への異なるレベルのCLAの給餌の効果

食餌	24時間増加(g)	%減少 ³
対照 ²	1.7	40%
0.3%	5.5	18%
1.0%	3.3	28%
全CLA	24時間増加(g)	%減少
-	1.7	40%
+	4.4	23%

¹ ひな鳥には、エンドトキシンの注入の前に連続14日間CLAを与えた。

² 食餌分析は、対照食餌中の痕跡量のCLAを示した。汚染は、食餌脂肪源として用いた豚ラードからの可能性が最も大きかった。

³ エンドトキシン攻撃(challenge)に引き続く24時間の期間の間に重量減少となったひな鳥の数。

表 3

24時間での体重増加に関するエンドトキシン攻撃の前の3日以内
または4日以上またはそれ以上²の間、ひな鳥へCLA¹を給餌する効果

CLA給餌の時間	攻撃後24時間の増加	% BW変化	ひな鳥1羽当たりに消費された飼料 ³
>3日	-0.95	-0.32	13.17 g
≤3日	-5.42	-2.08	9.56 g

¹ ひな鳥に、食餌に0.5%CLAを含むものを与えた。

² 3日より多いとは、21日以下を意味する。

³ エンドトキシン攻撃後24時間で消費された飼料。

この実験での増加した飼料摂取は、エンドトキシン攻撃からの病気の緩和と同等である。

例 4

1つのグループの7匹のラットに、5%コーン油と、5%ステアリン酸とを含む半精製食餌を与え、第2のグループには、コーン油を含むが添加遊離リノール酸(0.5%)をも含む同じ食餌を与えた。3週間後、動物の重量を測定した。各グループのうちの4匹にエンドトキシンを接種し(1mg/体重1kg)、各グループの残りの3匹にはPBSを接種した。対照食餌を与え、PBSを注入したラットは、7.4g増加した。リノール酸を添加した食餌を与えPBSを注入したラットは、7.2g増加した。対照食餌を与えエンドトキシンを注入したラットは、21.05g減少した。リノー

ル酸を添加した食餌を与え、エンドトキシンを注入したラットは、11.4g減少しただけであった。これらの結果は、ラットの体内でのCLAへの添加リノール酸の変換によるものである。

例5

うさぎが飼料を体重に変換する効率を増加させるCLAの特異な能力を実証するため、CLA、リノール酸および油を補足した食物をうさぎに与えた。投与したCLA、リノール酸および油の量と結果を表4-6に示す。

表4

12%のココナツ油と2%の
コーン油を含む半合成食餌

#	食物消費量 (g)	体重増加 (g)
1	53	-60
2	48	-180
3	29	-150
4	59	-230
5	42	-320
46g (平均)		-200g (平均)
6	60	-150
7	44	-330
8	37	-100
9	36	-210
10	47	-270

表 5

0. 5%ココナツ油を補足した

同じ半合成食餌に切り替えた

うさぎ#1-6

#

食物消費量		体重増加
	(g)	(g)
1	54	0
2	46	-100
3	45	-140
	} 53g (平均)	
	} -105g (平均)	
4	64	-120
5	51	-170
6	54	-100

表 6

0. 5%CLAを補足した

同じ半合成食餌に切り替えた

うさぎ#7-10

#

食物消費量		体重増加
	(g)	(g)
7	53	+30
8	47	+30
	} 49g (平均)	
	} +30g (平均)	
9	42	+50
10	55	+10

例 6

3つのグループとしたうさぎ（4匹／1グループ）に、対照食餌（control chow diet）、1%CLAを含む食餌または1%リノール酸を含

む食餌を与えた。動物には、1日に100gの飼料を与えた。3週間の期間の間、これらのグループの平均重量増加は次のようにであった：

対照食餌を与えられたうさぎ 35g

1%CLAを含む食餌を与えられたうさぎ 132g

1%リノール酸を含む食餌を与えられたうさぎ 75g

明らかに、結果は、CLAが、これらの動物での重量増加で実質的に確実な効果を有することを示している。CLAの効果は、リノール酸で観察されるよりも大きい。21日の期間の間、CLAを与えられたうさぎは、21gのCLAを食べた。このCLAのすべてが体の脂肪として保持されたとしても、対照に関して観察された重量増加の原因とはならない ($132g - 35g = 97g$)。

例7

14匹の健康なひな鳥の3つのグループに、CLA 0% (対照)、CLA 3%またはCLA 1%を含む基本食餌を与えた。ペンフィード変換率 (pen feed conversion) を、3週間にわたり、毎週測定した。すべての期間の間 (食餌処理の0-1週令、0-2週令、0-3週令)、CLAを与えたひな鳥は、体重1グラムを生じるのに必要な飼料のグラム数の向上を記録した (表7)。表7の結果は、ラット、マウスおよびうさぎに見られる結果と同様である。

表7

飼料摂取 (g) / 体重増加 (g)

処理	0-1週間	0-2週間
対照	2.53	2.62
3% CLA	2.38	2.40
1% CLA	2.34	2.16

例8

ラット (1処理あたり7匹) を個々のケージに入れ、5%ステアリン酸または、5%CLAを含む食餌を4週間与えた。各週、増加 (グラム) に必要とされた飼料の量 (グラム) を測定した。CLAを与えられたラットは、ステアリン酸

を与えられたラットよりも一貫して良好な飼料変換率を有した（表8）。

表8

飼料摂取（g）／体重増加（g）

処理	1週間	2週間	3週間	4週間
.5% ステアレート	2.98	2.90	3.34	3.57
.5% CLA	2.51	2.49	3.02	3.36

例9

個々にケージに入れた10匹のラットに、対照食餌（.5%ステアレート）または、5%CLAを含む食餌を1週間、2週間、3週間または4週間与えた。飼料摂取／増加を、CLAまたはステアレートを与えたそれぞれの期間のラットに関し算出した。表9は、

2、3または4週間CLAを与えたラットが1グラムの増加に必要な飼料のグラム数の顕著な向上を有したことを示している。

表9

飼料摂取（g）／体重増加（g）

処理	1週間*	2週間	3週間	4週間
.5% ステアレート	1.87	2.13	2.48	2.73
.5% CLA	1.85	1.58	2.11	2.64

* は、ラットがCLAを与えた時間の長さを示す。

例10

14匹の個々にケージに入れたラットを3つの食餌処理のそれぞれについて行った：対照（CLAなし）、3%CLAおよび1%CLA。増加各1グラムに必要とされる飼料の量（グラム）を2週間にわたり各週測定した。3%または1%CLAを与えたラットが、増加各1グラムに必要とされる飼料のグラム数の減少を有した（表10）。

表 1 0

飼料摂取 (g) / 体重増加 (g)

% CLA	0-1 週間	1-2 週間	0-2 週間
0	2.74	2.68	2.71
.3	2.27	2.17	2.21
1.0	1.89	2.20	2.05

例 1 1

3週令の雌雄混合 (mixed sexed) マウス (1食餌処理当たり4匹ずつの5グループ) に、脂肪酸添加なしの食餌、. 5%魚メンヘーデン油を含む食餌または. 5% CLAを含む食餌を与えた。15日間飼料を与えた後、1食餌処理あたり2つのグループのマウスに、HEPES緩衝液中の1mgのE. coli 055 : B5リポポリサッカリド (LPS) を腹腔内注入し、1食餌処理あたり1グループのマウスに、HEPES緩衝液中のマウスインターロイキン-1を腹腔内に注入し、1食餌処理あたり2グループのマウスにHEPES緩衝液のみを腹腔内注入した。各食餌処理内でHEPES注入マウスに比較してLPSまたはIL-1を注入したマウスの消費した飼料の百分率変化を注入後24時間測定した。表11は、LPSを注入されCLAを与えられたマウスは、魚油を与えられたまたは脂肪の入らない飼料を与えられたマウスよりも飼料摂取の相対的減少が少なかったことを示している。さまざまな食餌処理を与えられたマウスは、IL-1を注入されると、基本食餌を与えられたマウスは、飼料摂取の20%相対減少を有するが、CLAを与えられたマウスは、相対飼料摂取の実際的な10%増加を有した。魚油を与えられたマウスは、中間の摂取を有した。これらのデータは、CLAは、免疫刺激が飼料摂取において有するところの負の効果を防ぐかまたは減ずるのに効果的であることを示唆している。

表 1 1

免疫刺激につづく消費 (24時間)

(H E P E S注入に関連した%増加)

<u>処理</u>	<u>IL-1</u>	<u>LPS</u>
基本	-20.0	-96.3
.5% 魚油	+ 4.5	-95.1
.5% CLA	+10.3	-27.5

家禽の飼料へのCLAの使用は、飼料の変換の能力を向上させ、成長を増進させ、家禽の重量損失を防ぐ。プロイラーひな鳥だけについては、飼料／体重の0.01の減少は、プロイラー産業に対し2200万ドル／年の節約に匹敵する。対照の変換率と1%CLAの変換率との間の差は、10億ドル／年を越える価値となる。

本発明のもう1つの実施態様では、リノール酸をCLAに変換し得る動物、または動物もしくは人のからだのCLAのレベルを調整する動物にリノール酸を投与する。リノール酸は、おそらく動物の胃腸系で微生物により動物中でCLAに変換される。

本発明の方法は、ほかの実施態様を取り得る。例えば、CLAは、CLAの安全で有効な用量を含む例えば錠剤、カプセル、溶液またはエマルジョンのような薬学的組成物または獣医学組成物として動物に投与してもよい。

本発明の方法で用いる動物の飼料および薬学的製剤は、活性形態の遊離共役リノール酸(CLA)、特に9, 11-オクタデカジエン酸および10, 12-オクタデカジエン酸またはその混合物を慣用の動物の飼料(例えば、家禽の飼料)、人の食物補給物または承認された薬学的希釈剤と組み合わせて含むものである。

活性形態のCLAは、遊離酸に加えて、CLAの活性な異性体、その毒性のない塩、その活性なエステルおよびほかの活性な化学的な誘導体、並びにそれらの混合物を含む。

遊離共役リノール酸(CLA)は、揚げた肉からあらかじめ単離され抗発癌性

物質とみなされてきた。それ以来、それらは、数種の加工チーズ製品中に見い出されている。しかしながら、CLA、またはその毒性のない誘導体、たとえばナトリウム塩またはカリウム塩を添加剤として、慣用の動物の飼料または人の食物と組み合わせて含む動物の飼料は、新規であると信じられる。

遊離酸の形のCLAは、リノール酸を異性化することにより調製され得る。遊離CLA酸の毒性のない塩は、遊離酸を毒性のない塩基と反応させることによりつくることができる。天然のCLAも、無害な微生物例えばルメンバクテリア (*Rumen bacteria*) ブチリビブリオ・フブリソルベンス (*Butyrivibrio fibrisolvens*) からのイソメラーゼの作用によりリノール酸から得ることができる。ラットおよびほかの単胃動物の腸管中の無害な微生物もリノール酸をCLAに変換できる。

上記した製造方法の実施により得られるCLAは、9, 11-オクタデカジエン酸および/または10, 12-オクタデカジエン酸およびそれらの活性な異性体の1種またはそれ以上を含む。それは、遊離していてあるいはエステル結合を介して化学的に結合していてもよい。CLAは、熱安定性であり、そのままで乾燥してから粉体として使用できる。CLAは、遊離酸と水酸化アルカリとをpH約8-9で化学的当量で反応させることにより無毒な塩たとえばナトリウム塩またはカリウム塩に容易に変換される。

理論的には、9, 11-および10, 12-オクタデカジエン酸の8つの可能な幾何異性体 (c9, c11; c9, t11; t9, c11; t9, t11; c10, c12; c10, t12; t10, c12およびt10, t12) が、c9, c12-オクタデカジエン酸の異性化から形成する。異性化の結果として、4つの異性体 (c9, c11; c9, t11; t10, c12; およびc10, c12) だけが、予期できる。しかしながら、4つの異性体のうち、c9, t11-およびt10, c12-異性体が、共役二重結合のまわりの5つの炭素原子の共平面特性と共鳴ラジカルの立体的な対立 (spacial conflict) とに起因してc9, c12-リノール酸のアルカリ異性化または自動酸化の間に主につくられる。残りの2つのc, c-異性体は、主要でない貢献体である。

9, 11-または10, 12-オクタデカジエン酸のt, t-異性体の比較的に高い分布は、延長されたプロセス時間または長い熟成期間の間のc 9, t 11-またはt 10, c 12-幾何異性体の一層の安定化（これが熱力学的に好ましい）から明らかにもたらされる。加えて、リノール酸幾何異性体（t 9, t 12-、c 9, t 12-およびt 9, c 12-オクタデカジエン酸）の異性化の間に圧倒的に形成された9, 11-または10, 12-オクタデカジエン酸のt, t-異性体は、サンプル中の最終CLA含量または異性体の最終的な比に影響を与える。

リノール酸幾何異性体は、また、主要でない貢献体（9, 11-、10, 12-、t 9, c 11-およびc 11, t 12-オクタデカジエン酸のc, c-異性体）の分布に影響を与える。11,

13-異性体が、c 9, c 12-オクタデカジエン酸からのまたはプロセス中のその異性体からの主要でない生成物として生じ得る。

当然、投与されるべきCLAの正確な量は、動物、使用されるCLAの形態、投与の経路、および所望の体重の増加の程度に依存する。

通常、人に対する薬剤として使用されるCLAまたはその毒性のない塩の使用量は、人の食事のCLAの約1, 000 ppm-約10, 000 ppmの範囲であろう。しかしながら、使用される量の上限は、臨界的でなく、その理由は、CLAが、比較的毒性が無く、人の食事（人の乳を含む）の通常の成分であるからである。

CLAの好ましい薬学的組成物または獣医学的組成物は、薬学的希釈剤と組み合わせてCLAの毒性の無いナトリウム塩またはカリウム塩を含む。組成物が、経口投与を目的とした溶液または懸濁物であるなら、希釈剤は、1種またはそれ以上の希釈剤、例えば、ラクトースまたは澱粉であってもよく、生成物は、錠剤、カプセルまたは液体であってよい。組成物が、非経口投与を目的とした溶液または懸濁物であるなら、好ましい希釈剤は、注入U. S. P. 用無菌水（Sterile Water for Injection U. S. P. ）であろう

添加剤として動物の飼料に加えられるC L Aの量は、動物または人の食物の0.1-2.0重量%またはそれ以上の範囲であつてよい。

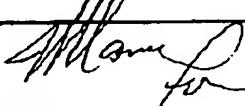
多数の変更および変形が、本発明の精神と範囲から逸脱することなくなされ得ることが当業者に容易に明白であろう。したがつて、本発明は、請求の範囲によってのみ限定される。

独占所有権または独占特権が請求される本発明の実施態様は、以下である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US93/11093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(5) : A61K 31/20 US CL : 514/558,560 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/558,560		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched N/A		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS-on-line APS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	O.H. Siegmund, et al, "THE MERCK VETERINARY MANUAL" published 1979 by Merck & Co. (NJ), see pages 1340-1343, 1374-1379.	1-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" documents which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 15 FEBRUARY 1994	Date of mailing of the international search report MAR 3 1994	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer KEVIN WEDDINGTON  Telephone No. (703) 308-1235	

THIS PAGE BLANK (USPTO)